Ueber das Verhalten der normalen Agglutinine bei akutem Blutverlust und dessen Therapie.

Experimentelle Untersuchungen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Franz Rost
aus Naumburg a. S.

Heidelberg.
Buchdruckerei Carl Pfeffer
1909.

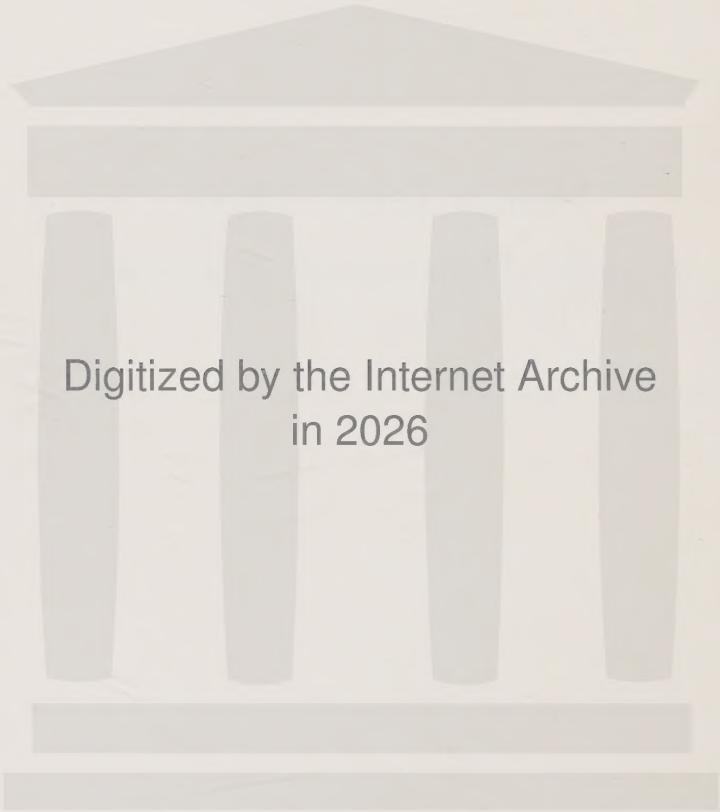
Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg

Dekan:
Prof. Dr. Ernst

Referent:
Geh. Hofrat Prof. Dr. Knauff

W.-S. 1908/09.

Meinen lieben Eltern
in steter Dankbarkeit gewidmet.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153311_0205

Nach dem heutigen Stand der Immunitätslehre spielen weder die normalen, noch die Immunagglutinine (N. A. und J. A.) eine grosse Rolle im Kampfe gegen die Infektion. Was erstere anbetrifft, so hat man gefunden, dass Tiere, die keine Spur einer Agglutination ihrer normalen Sera gegen ein Bakterium aufwiesen, doch gegen Infektion mit dem Mikroorganismus geschützt sein konnten, und dass umgekehrt trotz reichlich vorhandener Agglutination ein Tier für die betreffende Infektion sehr empfindlich sein konnte. Trotzdem haben Untersuchungen über dieses Gebiet eine nicht zu unterschätzende Bedeutung; denn ganz abgesehen von dem wissenschaftlichen Interesse an den biologischen Eigenschaften der normalen Sera überhaupt, besteht zweifellos noch eine bestimmte Beziehung zwischen der natürlichen Schutzkraft des Organismus und der normalen Agglutination seines Serum insofern, als aus Abnahme der letzteren auch auf eine Abnahme der natürlichen Schutzkräfte des Serum geschlossen werden kann. Wenn man allerdings aus der Abnahme der Agglutination für ein bestimmtes Bakterium schliessen wollte, dass der Körper gegen eine Infektion mit diesem Mikroorganismus besonders empfindlich sein müsste, so wäre das zu weit gegangen, ebenso wenig, wie man umgekehrt aus der augenblicklichen Agglutinations h ö h e bei Typhusinfektion irgend welche Schlüsse auf den Verlauf der Krankheit ziehen kann (Castellani [10], Goldberg [25]).

In den angegebenen Grenzen sind aber die Agglutinine zugleich ein sehr bequemes Mittel, um sich über die Schutzkräfte des Körpers zu unterrichten, und sie sind deshalb,

soweit es sich um Immunagglutinine handelt, auch oft zu diesem Zweck gebraucht worden (P. Th. Müller [60] u. a.).

Ich selbst habe Untersuchungen über das Verhalten der normalen Agglutinine beim Kaninchen angestellt, über ihre Aenderungen bei akutem Blutverlust und dessen Therapie und will im Folgenden über die Resultate berichten.

Zur Technik.

Ueber die Technik der Agglutinine ist schon allein eine ganze beträchtliche Literatur entstanden. Fast jeder Autor verzeichnet kleine Eigenheiten auf diesem Gebiet. Schroff stehen sich noch immer makroskopische und mikroskopische Beobachtung gegenüber, beide von ihren Anhängern lebhaft verteidigt. Ich habe beim Studium der Literatur und bei vergleichenden Experimenten, die ich vor meinen eigentlichen Versuchen anstellte, den Eindruck bekommen, als ob es ganz gleichgültig sei, welchen Weg man wählt, wenn man nur bei sämtlichen Versuchen dieselbe Methode beibehält und diese sorgfältig ausführt. Denn so lange wir nicht mehr über Agglutinine wissen, wird es auch ganz unmöglich sein, alle Fehler bei ihrer Bestimmung zu vermeiden. Die Agglutinationshöhe, die jeweils angegeben wird, ist niemals ein absoluter, sondern immer nur ein relativer Wert. Wenn ich deshalb im Folgenden die Technik, die ich gebraucht habe, genau beschreibe, tue ich das nicht etwa, um dieselbe als etwas möglichst Ideales hinzustellen, sondern nur, damit Nachprüfende die Versuche genau so anstellen können, wie ich: denn nur dann kann man gleiche Resultate erzielen.

Bei allen Versuchen habe ich die mikroskopische Beobachtung angewandt, nachdem ich mich, wie oben erwähnt, überzeugt hatte, dass sie bei einiger Uebung ebenso genaue Ablesungen gestattet, wie die makroskopische. Ja,

sie ist noch um ein gut Teil empfindlicher, was für normale Agglutinine eine gewisse Bedeutung hat. Ob sie, wie Stern (81) behauptet, auch schneller auszuführen ist, wage ich nicht zu entscheiden. Hauptsächlich gestattet sie aber Verwendung geringer Serummengen, was für mich besonders wichtig war, da ich den Tieren wiederholt Blut entnehmen musste und deshalb oft nur wenig Blut bekam, wenn ich die Kaninchen nicht töten wollte.

Von Mikroorganismen verwandte ich zur Untersuchung diejenigen, welche Nicolle und Trenell (64) als die am leichtesten agglutinierende Gruppe bezeichnet, also das bact. coli, typhi, dysenteriae Flexner, und Vibrio Cholerae. Ich hoffte dadurch möglichst hohe und genau zu bestimmende Agglutinationswerte zu erhalten. Einige Male gebrauchte ich zu meinen Versuchen auch das bacterium vulgare und pyocyaneum, die aber oft zweifelhafte Resultate gaben. Ich führte die Untersuchungen mit ungefähr 20 Stunden alten Agarkulturen aus, die ich entsprechend den Vorschriften von Kolle (Kolle und Otto [39]) in physiologischer Kochsalzlösung verrieb. Man verreibt dabei die Kultur zuerst mit einem Tropfen Wasser oberhalb des Flüssigkeitsniveaus und spült dann die Bakterien unter ständigem Reiben langsam herab. Das Verreiben bietet bei einiger Uebung keine Schwierigkeiten. Nur die Cholerakulturen wollen sich manchmal mit dem besten Willen nicht fein verteilen lassen. Ich griff dann zu dem Ausweg, die 0,8prozentige Kochsalzlösung zu verdünnen, da ja nach neueren Untersuchungen Salze die Selbstagglutination mit verursachen (Levi della Vida [50]); dann gelang die Verteilung glatt; nur muss man natürlich bei den zu vergleichenden Seris dieselbe Verdünnung anwenden. Ein anderer Ausweg ist, anstatt der 20 Stunden alten, 48 Stunden alte Agarkulturen zu verwenden. Es ist auch empfohlen worden, die feine Verteilung der Bakterien durch Glaskugeln und andere mechanische Hilfsmittel zu versuchen; da ich aber mit Verreiben stets zum Ziele kam, brauchte ich zu dieser Methode nicht zu greifen, durch

welche zweifellos die Beweglichkeit der Bakterien leidet. Und da, besonders von Nicolle, Trenell u. a., die Agglutination mit der Beweglichkeit der Mikroorganismen in engen Zusammenhang gebracht wird, — von vielen Seiten allerdings bestritten — wollte ich bei meiner Arbeit einen so angreifbaren Fehler vermeiden. Die Vorteile, die eine 12—24 Stunden alte Bouillonkultur hat, wie sie u. a. Porcile (69) empfiehlt, weil sich Agarkultur schwer verteilen liesse, wird wieder durch den Nachteil aufgehoben, dass Bouillonkulturen niemals gleichmässige Agglutinationsresultate geben. Ich hatte die ersten Versuche auch mit Bouillonkultur angestellt. Dabei fiel mir aber einmal ein unverhältnismässig hoher Titre für bact. dysenteriae auf, der, wie ich durch entsprechende Kontrollversuche feststellte, lediglich durch Verwendung des flüssigen Nährbodens verursacht wurde. Beim Studium der Literatur fand ich denn auch, dass andere Autoren bei Dysenterie dieselben Erscheinungen beobachtet hatten (Castellani [10]). Da man bei Verwendung verschiedener Stämme desselben Mikroorganismus verschieden starke Agglutination findet (Pfaundler [67]), gebrauchte ich zu meinen sämtlichen Versuchen den gleichen Stamm; durch tägliches Abimpfen sorgte ich wenigstens bis zu einem gewissen Grade dafür, dass die Virulenz, die ja gleichfalls einen Einfluss auf die Höhe des Agglutinationswertes haben soll, nicht abnahm.

Die Sera wurde in der Zwischenzeit im Eisschrank aufbewahrt; denn bei Zimmertemperatur und Licht nimmt ihre Agglutinationsfähigkeit rasch ab (Eisenberg [18], Löwit und Schwarz [53]). Wie lange sich in dem so verwahrten Serum die N. A. halten, ist noch nicht untersucht worden. Ich fand bei späterer Kontrolle, dass nach 3 Wochen noch keine Aenderung der Werte eingetreten war, so dass auch diese Fehlermöglichkeit ausgeschaltet werden kann.

Ueber die Beobachtungs-Zeit werden die verschiedensten Angaben gemacht. Nach Kafkas (38) gründlichen Untersuchungen ist für makroskopische Beobachtung 8 Stunden die beste Zeit, für mikroskopische eine kürzere.

Kolle und Otto (39) geben eine halbe Stunde an, Gruber (28) 1 Stunde, Stern (81) 2 u. s. f. Auf die Bedeutung der Zeit bei der Beobachtung der normalen Agglutination wird in einer kürzlich erschienenen Arbeit von Konrich (41) besonders hingewiesen. Wenn es, wie bei meiner Arbeit, nur auf den Vergleich zweier Sera ankommt, und nicht darauf, den höchsten Wert zu bestimmen, den die Agglutination überhaupt erreichen kann, dann spielt die Zeit zweifellos nur insofern eine Rolle, als bei allen Versuchen die g l e i c h e Beobachtungsdauer eingehalten werden muss. Ich wählte eine halbe Stunde, da es mir dadurch möglich wurde, mehrere Sera zugleich auszutitrieren, wodurch wieder andere Fehlermöglichkeiten ausgeschaltet wurden.

Ich untersuchte bei Zimmertemperatur, da ja nach Konrich (41) die Wärme bei der normalen Agglutination keine oder nur eine geringe Rolle spielt.

Meine Ergebnisse bezeichnete ich entweder als positiv oder als negativ, und zwar setzte ich als Grenze des Positiven den Eintritt deutlicher Bakterienhäufchenbildung — ungefähr 6—10 Exemplare — nach einer halben Stunde. Die einfache Paralyse der Bakterien wurde noch als negativ angesehen (Kolle und Pfeiffer [40]). Die feinen Unterschiede, wie sie von vielen Autoren für den Grad der Agglutination angewendet werden, und wie sie besonders von Stern (81) genau festgelegt worden sind, halte ich für überflüssig und unnötig kompliziert.

Das Blut entnahm ich den Tieren aus der art. carotis, aus der art. oder ven. femoralis, selten aus dem Ohr. Da hierbei ein ganz steriles Arbeiten unmöglich ist, muss das auf letztere Art gewonnene Serum möglichst bald untersucht werden. Wenn man eine grössere Menge Blut aus dem Ohr entnehmen will, empfiehlt es sich, dieses mit Xylot einzupinseln. Es tritt dann sehr rasch eine enorme Erweiterung der Vennen ein. Die Behaarung des Ohres leidet allerdings dadurch etwas. Ich erwähne dieses Mittel zur Erzeugung von Hyperämie deshalb, weil ich es nirgends in der Lite-

ratur erwähnt finde, obgleich eine ganze Anzahl Methoden angegeben worden sind, um die Vennen des Kaninchenohres zu erweitern. So einfach und wirksam wie jenes Mittel ist aber keines von diesen.

Zur Narkose diente zuerst Aether. Bei den in kurzen Abständen wiederholten Aethernarkosen gingen aber die Tiere z. T. an Pneumonie zu Grunde; deshalb wählte ich später Chloroform oder Cocain lokal. Einen Einfluss der Narkose auf den Agglutinationswert konnte ich nicht feststellen.

Die Tiere waren nach der Blutentnahme munter. Eine Temperaturherabsetzung (zirka 32°) war, wie selbstverständlich, nach jeder grösseren Blutentziehung zu bemerken, Temperaturerhöhung oder eine Infektion der Wunde, die möglicherweise den Agglutinationstitre hätte beeinflussen können, fand sich niemals.

Die Menge des entnommenen Blutes war verschieden gross und wird, soweit von Interesse, bei den einzelnen Versuchen angegeben werden.

Allgemeines über Normal-Agglutinine beim Kaninchen. Schwankungen in der Höhe des Agglutinationstitre.

Einige zusammenfassende Arbeiten, die sich mit der Feststellung der normalen Agglutination bei einer Reihe von Säugetieren befassen, sind in letzter Zeit erschienen, so von G. Müller (61), Bürgi (9), Rissling (73) und Mamlock (55). Vereinzelte Angaben über die Agglutination normaler Tiersera finden sich in der Literatur aber schon lange vorher, so von Gruber, Durham, Paltauf (65), Goldberg (25), Jatta (33), Metschnikoff u. a. Andere Autoren haben nicht so häufig normale Agglutinine gefunden, so Bail (3) und Nicolle und Trenell (64). Ich habe bei meinen Versuchen manchmal beobachtet, dass das

Kaninchenserum einzelne der oben angegebenen Bakterien nicht agglutinierte. Ein Serum, welches aber überhaupt keine Agglutinine für irgend eines der erwähnten Mikroorganismen zeigte, habe ich niemals gefunden; oft agglutinierten die untersuchten Sera auch für mikroskopische Beobachtung recht hoch. Selbstverständlich handelte es sich stets nur um gesunde Tiere; sie waren vorher nie geimpft worden, noch mit geimpften Tieren zusammengekommen; soweit sie ad exitum kamen, überzeugte ich mich durch Sektion, dass die Organe makroskopisch nicht verändert waren. Es sind bei diesen hohen Agglutinationswerten also wohl lediglich individuelle Eigentümlichkeiten im Spiel. In dieser Ansicht werde ich dadurch umsomehr bestärkt, dass auch von anderer Seite manchmal ganz auffallend hohe Agglutinationswerte für normales Kaninchenserum festgestellt worden sind (Lubowski cit. nach G. Müller, 61); dann auch, weil ich selbst bei meinen unter ganz gleichen Bedingungen lebenden Tieren erhebliche Schwankungen gefunden habe. Zwar blieb der Titre bei dem einzelnen Individuum, so lange an seinen Lebensbedingungen nichts geändert wurde, konstant, wohl aber zeigten sich grosse Schwankungen bei den verschiedenen untersuchten Kaninchen. Die niedrigsten und höchsten Agglutinationswerte für die einzelne Bakterien waren:

Für das bact. typhy	1 : 2 und 1 : 200	Durchschnitt aus allen Versuchen		1 : 60
Für das bact. coli	1 : 5 „ 1 : 60	„	„ „ „	1 : 30
Für das bact. dysenteriae	0 „ 1 : 120	„	„ „ „	1 : 50
Für Vibrio Cholerae	0 „ 1 : 12	„	„ „ „	1 : 4
Für das bact. vulgare	0 „ 1 : 8	Selten untersucht!		

Die soeben angeführte Tatsache steht in einem gewissen Gegensatz zu den kürzlich veröffentlichten Untersuchungen von Léontine Mamlock (55), die bei Rind, Schwein und Hammel keine grossen individuellen Schwankungen gefunden hat. Die Schlüsse, die Mamlok aus den Versuchen zieht, „dass die Individuen einer Tiergattung entweder ein relativ schwächeres oder ein stärkeres Agglutinationsvermögen haben, das für alle Bakterien gilt", sind

aber zu weitgehend. Jedenfalls stimmt der Satz, wie aus meinen Versuchen hervorgeht, für das Kaninchenserum nicht, und nach G. Müller zeigen auch Rind, Schwein und Hammel grosse Schwankungen in ihren normalen Agglutininen. Es erscheint mir sehr wahrscheinlich, dass die verschiedenen Resultate der beiden zuletzt erwähnten Autoren durch die von einander gänzlich abweichende Technik bedingt sind. (cf. auch Jurewitsch [37], Goldberg [25] u. a., die alle grosse individuelle Schwankungen der N. A. gefunden haben).

Diese Schwankungen sind in geringem Grade vom Alter der Tiere abhängig. Kaninchen unter 2 Monaten habe ich nicht untersucht, da die hierbei in Betracht kommenden Faktoren schon in ausführlichen Arbeiten der letzten Jahre behandelt worden sind (Jurewitsch [37], Stäubli [80]). Aeltere Tiere agglutinierten im allgemeinen höher als junge, doch waren die Befunde durchaus nicht konstant, wie dies nach den Arbeiten von Müller (61) und Braun (6) beim Rind der Fall ist.

Interessant war mir ferner bei meinen Versuchen, dass noch bei 4—6 Monate alten Tieren eines Wurfes sich eine auffallende Uebereinstimmung im Agglutinationswert zeigte.

Diese Uebereinstimmung fiel mir zuerst bei vier weissen Kaninchen desselben Wurfes auf, die sämtlich bact. typhi bis 1:120 agglutinierten. Sie stammten weder von einem infizierten Tier, noch waren sie mit einem solchen in Berührung gekommen; auch lebten sie nicht getrennt von den anderen Kaninchen. Dass man eine solche Uebereinstimmung des normalen Agglutinationswertes bei neugeborenen Tieren findet, ist bekannt (Stäubli [80]) und auch nicht weiter wunderbar; dass sie sich aber Monate hindurch erhält, dürfte bemerkenswert sein.

In den Fällen, in denen ich besonders hohe Werte für ein Bakterium fand, agglutinierten die artverwandten

Mikroorganismen durchaus nicht immer entsprechend hoch; es war also nicht immer homologe oder Gruppenagglutination vorhanden, trotz mikroskopischer Beobachtung (Paltauf [65], cf. auch Ballner und Sagasser [2], Jatta [33], Nicolle [64]).

Verhalten der Normal-Agglutinine bei Blutentziehung.

Wenn ich nun einem Kaninchen, ganz gleichgültig, ob es ein junges oder altes Tier war, ob Männchen oder Weibchen, eine gewisse, nicht zu kleine Menge Blut entzog — zirka 0,5 Prozent vom Körpergewicht — so fand ich jedesmal eine deutliche Abnahme des normalen Agglutinationswertes, etwa in folgender Art:

Kaninchen VII. 1800 *g.*

	Vor der Blutentnahme	Nach der Blutentnahme
Coli	1 : 50	1 : 17
Typhus	1 : 12	1 : 5
Dysenterie	1 : 17	1 : 4
Cholera	1 : 1	0

Nachdem ich bei 8 Kaninchen in gleicher Weise, wie oben, 48 Stunden nach einem Blutverlust eine Abnahme des Agglutinationstitre feststellen konnte, kam es darauf an, zu untersuchen, nach wieviel Tagen dieses Sinken eintrat und sich wieder ausglich, und wie sich diese Verhältnisse bei verschieden starker Blutentnahme änderten. Zu diesem Zweck entnahm ich zunächst einer grösseren Reihe von etwa gleich grossen Tieren Blut, und zwar so viel, dass der Blutverlust etwa 0,1 bis 0,3 Prozent des Körpergewichts betrug. Ich fand dann, dass der Agglutinationswert in 12—24 Stunden nur sehr wenig oder auch gar nicht abgesunken war. Nach 48 Stunden verhielt er sich zum Titre vor der Blutentnahme so, wie es obenstehende Tabelle veranschaulicht.

Zuerst gingen dabei die Werte für Typhus und Cholera herunter, dann folgten bact. coli und dysenteriae; einmal so langsam, dass nach 48 Stunden der Wert für Dysenterie noch keinerlei Veränderungen zeigte, obgleich er für die anderen deutlich gesunken war. Dieser Tiefstand der Agglutinationsfähigkeit hielt bei allen Tieren am 3. Tage, bei den meisten auch noch am 4. Tage an. Doch schon jetzt, noch mehr aber am 5. Tage, machten sich individuelle Unterschiede geltend. Eine Reihenfolge für das Ansteigen der Agglutinine nach den einzelnen Bakterien war nicht zu erkennen. Wohl aber zeigte sich, dass kräftige Tiere bei derartig geringem Blutverlust schon am 4. Tage, schwächlichere erst am 6. bis 8. Tage eine mehr oder weniger vollkommene Regeneration der normalen Agglutinine aufwiesen.

Es kam jedoch bei dieser schwachen Blutentziehung nicht nur zur völligen Regeneration, sondern sogar zur Ueberproduktion der N. A., so dass, wie bei dem übrigen hämopoetischen System, einschliesslich der Antitoxine (Grawitz [27], Roux [76]), eine einmalige Blutentziehung auch auf die normalen Agglutinine bez. Schutzkräfte einer der kräftigsten Reize ist. Erwähnt sei hier, dass die Trockensubstanz des Serum bei Blutverlust auch zuerst vermindert, später aber gleichfalls erhöht ist. Ob dies in irgend welchem Zusammenhang mit den normalen Schutzkräften geschieht, ist bisher nicht bekannt.

Ich hatte nun noch den Einfluss grösserer und den wiederholter Blutentziehungen zu studieren. Wenn ich dem Kaninchen etwa 2 Proz. seines Blutes entnahm, war die Regeneration am 12. Tage noch nicht vollständig, am 15. Tage vollständig erfolgt. Länger dauerte die Regeneration noch, wenn ich zweimal 0,3 Prozent des Körpergewichts in Abständen von 3 bis 5 Tagen entnahm. Dann war das eine Mal die Wiederherstellung am 21. Tage noch nicht vollendet, während die normale Höhe ein anderes Mal am 14. Tage schon beinahe

erreicht war. Es schwächen also mehrmalige kleine Blutverluste das Kaninchen unverhältnismässig mehr, als ein einmaliger dies tut. Ob dabei die wiederholte Aufregung und Angst eine Rolle spielt, wage ich nicht zu entscheiden.

Beziehungen der Hydrämie zum Sinken des Agglutinationstitre.

Es fragt sich nun, ob dieses Sinken der N. A. lediglich eine Folge der nach jedem Blutverlust eintretenden Hydrämie ist, oder ob es noch andere Ursachen haben muss, z. B. ob bei der entstehenden akuten Anämie die Bildung der normalen Agglutinine gehemmt wird.

Von vornherein erscheint es recht annehmbar, der Hydrämie allein die Schuld zuzuschreiben, und zwar aus der Ueberlegung heraus, dass durch sie die Eiweisskörper in erster Linie verdünnt werden, an die nach unserer heutigen Ansicht die Agglutinationsfähigkeit des Serum in noch nicht näher bekannter Weise gebunden ist. Der Salzgehalt des Serum wird ja nach dem Blutverlust erhöht. Dass von verschiedenen Seiten behauptet wird, die Verarmung des Blutes an Eiweiss nach einer akuten Blutentziehung sei lediglich durch eine Verminderung des Eiweiss der roten Blutkörperchen bedingt, das Serum würde in seiner Zusammensetzung nicht wesentlich verändert, erwähne ich nur, um vollständig zu sein. Ausführlicher findet man diesen Gegenstand in „Strubell, Der Aderlass" (82) behandelt, wo auch die gesamte Spezialliteratur angeführt wird. Für die Immunagglutinine und Antitoxine liegt die Sache so, dass sie nach Blutverlust so stark abnehmen, dass die Hydrämie allein sicher nicht Schuld ist (Salomonsen und Madsen [78], Rothberger [74]). Für die N. A. lässt sich das aber nicht ohne weiteres behaupten, wenn es auch zu denken gibt, dass bei wiederholten Blutungen die N. A. so unverhältnismässig stark abnehmen. Klarheit kann hier nur die systematische Blutzählung und Hämoglobinbestimmung geben.

Ueber die Technik der Blutzählung in der Thoma'schen Zählkammer ist kein Wort zu verlieren; Hämoglobin (Hb) bestimmte ich nach der Methode von Tallquist, die sich für meine Zwecke als vollständig ausreichend erwies. Man lässt dabei das zu untersuchende Blut langsam durch ein Stück Filtrierpapier aufsaugen und vergleicht den Blutfleck, sobald er seinen feuchten Glanz verloren hat bei auffallendem Tageslicht mit der beigegebenen Skala. Der normale Hämoglobingehalt des Kaninchenblutes war nach dieser Methode 70, einige Male auch 60; die Zahl der roten Blutkörperchen bewegte sich um 5 Millionen, die der weissen um 5000 im mm ^{3}, schwankten aber beträchtlich in physiologischen Grenzen. Kaninchen sind ja für Blutzählung nach Blutverlust sehr geeignete Objekte, besser als z. B. Hunde, insofern als sie eine starke Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen zeigen, die rasch eintritt und ziemlich lange anhält. Auch ich fand einmal nach einem sehr starken Blutverlust nur 1 Millionen rote Blutkörperchen im mm ^{3}, während das Tier vorher 4 178 000 hatte.

Wenn nun die Hydrämie nicht die einzige Ursache für das Absinken der Agglutinationswerte nach Blutverlust ist, müsste man einen Zeitpunkt finden, wo die Zahl der roten Blutkörperchen noch vermindert, der Agglutinationstitre aber schon wieder normal war, andererseits einen Augenblick, in dem die Zahl der roten Blutkörperchen normal, der Agglutinationswert hingegen subnormal war.

Bei geringen Blutentziehungen war es etwas vom Zufall abhängig, gerade den Moment zu finden, wo die Blutkörperchenzahl noch nicht, die Agglutinationswerte aber schon normal waren, da ja bei geringem Blutverluste die Erythrocyten sich am 4. bis 7. Tage wieder vollständig regeneriert haben. Es gelang mir aber doch zweimal sehr gut, diesen Zeitpunkt zu treffen; von dem einen Fall stammt die unten angeführte Tabelle.

Kaninchen XVI, am 2. Oktober 28 g Blut entnommen.

	Zahl der Blutkörperchen		Hb.	Agglutination			
	rote	weisse		Coli	Typhus	Dysenterie	Cholera
Vor der Blutentnahme am 2. Oktober . .	4 178 000	10 000	60	1 : 25	1 : 100	1 : 25	1 : 2
Nach der Blutentnahme am 6. Oktober . .	3 500 000	12 500	55	1 : 50	1 : 50	1 : 25	1 : 2

Sehr viel deutlicher wurden diese Verhältnisse, wenn nach dem Blutverlust täglich eine bestimmte Menge Kochsalz eingespritzt wurde: die Verdünnung war dann viel hochgradiger; sie dauerte von einer Kochsalzinjektion bis zur anderen am nächsten Tage, und trotz dieser Hydrämie fand sich ein normaler oder übernormaler Agglutinationstitre. Da ich im folgenden Abschnitt auf diese Verhältnisse noch näher eingehen will, seien sie hier nur kurz erwähnt.

Um das Umgekehrte, nämlich Abnahme der Agglutinationswerte bei normalen Blutzahlen festzustellen, zählte ich die Blutkörperchen bei wiederholten Blutentziehungen. Ich entnahm einem Kaninchen im Abstand von vier Tagen 10 und 15 g Blut und wartete dann unter steter Kontrolle der Blutzahlen 21 Tage mit der dritten Blutentziehung. Es waren dann die Zahlen der roten Blutkörperchen schon einige Tage lang normal, während der Agglutinationswert noch unter dem der zweiten Serumportion stand. Der Unterschied war natürlich nicht sehr gross. Es beansprucht eben bei wiederholten Blutentziehungen nicht nur die Regeneration der Agglutinine längere Zeit, sondern auch die der roten Blutkörperchen. Man wird also auch bei dieser Versuchsanordnung nur selten normale rote Blutkörperchenzahl und unter normale Agglutinationswerte finden.

Ich griff deshalb noch zu einem anderen Ausweg und verhinderte oder beschränkte die Verdünnung des Blutes dadurch, dass ich die Tiere nach der Blutentziehung dursten liess. Die unten stehende Tabelle zeigt, dass in diesem Fall am Tage nach der Blutentziehung keine Verminderung, sondern sogar eine Vermehrung der roten Blutkörperchen im mm ^{3} eingetreten ist, und dass sich dabei trotzdem ein starkes Absinken der normalen Agglutinine fand, eine Tatsache, die umso merkwürdiger ist, als ja beim Durst die Trockensubstanz im Serum vermehrt wird. Man könnte also von vorne herein eher eine Erhöhung der normalen Schutzkräfte erwarten. Die Verhältnisse liegen aber offenbar nicht so einfach, dass die Werte der normalen Agglutinine bezw. Schutzkräfte der Grösse des Trockenrückstandes proportional wären.

Kaninchen XX, 18 g Blut am 30. September entzogen.

	Zahl der Blutkörperchen		Hb.	Agglutination			
	rote	weisse		Coli	Typhus	Dysenterie	Cholera
Vor der Blutentnahme am 30. September	4 600 000	12 000	70	1 : 100	1 : 100	1 : 100	1 : 3
Nach der Blutentnahme am 31. November	4 725 000	6 500	70				
Desgl. am 2. November . . .	5 325 000	6 000	70	1 : 50	1 : 35	1 : 25	1 : 2
Bekommt zu trinken . . .	3 150 000	6 250	60				

Nach dem Trinken trat, wie man sieht, sofort eine starke Blutverdünnung ein.

Die Resultate der vergleichenden Blutzählung und Agglutinationsbestimmung haben also bewiesen, dass jedenfalls die Hydrämie nicht die einzige Ursache für das Absinken des Ag-

glutinationswertes ist. Es gibt sicherlich nebenbei noch andere Ursachen, vielleicht Schädigung der die Agglutinine bildenden Zellen, die mit als Grund für das Sinken der N. A. angesprochen werden müssen.

Beziehung der Leukocyten zu den Normal-Agglutininen.

Da von verschiedenen Seiten den Leukocyten eine grosse Rolle bei der Immunität zugeschrieben worden ist, so dass von einzelnen Autoren die Alexine und Agglutinine schlechtweg als Sekretionsprodukte der Leukocyten bezeichnet werden (Gruber [28], Hahn [29]), kam es darauf an, festzustellen, ob sich Beziehungen zwischen der Zahl der weissen Blutkörperchen und der Höhe der normalen Agglutinine feststellen liessen. Wie bekannt, tritt nach Blutverlust eine beträchtliche Leukocytose ein, die allerdings manchmal etwas durch die physiologischen Schwankungen in der Zahl der weissen Blutkörperchen, wie sie Verdauung u. a. mit sich bringen, verdeckt wird. Meine Befunde sind ferner deshalb nur bedingt zu verwerten, weil ich das Blut zur Zählung aus den Ohrvenen entnahm. Es kann in diesem Falle eine Leukocylose durch lokale Anhäufung von weissen Blutkörperchen vorgetäuscht werden. Man müsste, um einwandfreie Resultate zu erhalten, dem Tiere das Blut zur Zählung jedes Mal aus der curotis entziehen, was für mich aus leichtverständlichen Gründen unmöglich war. Ich konnte nun eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen feststellen, sowohl wenn das Serum in seiner Agglutinationsfähigkeit wieder oder noch subnormal war, als auch dann, wenn die Agglutinine übernormale Höhe zeigten. Die Zahl der Leukocyten kehrt ja bekanntlich nach einem Blutverlust nur langsam zur Norm zurück. Natürlich kann man aus dieser einfachen Tatsache nicht schliessen, dass die Leukocyten keine Beziehungen zu den normalen Agglutininen haben. Ebenso gut wie auf die Quantität, kann es ja auch auf die Qualität der weissen Blutkörperchen ankommen. Der Einfluss der Zahl

der Leukocyten ist z. B. auch auf die bakterizide Kraft des Serum gering; das geht daraus hervor, dass, wenn die Zahl der weissen Blutkörperchen über 1000 beträgt, jene unverändert bleibt, und dass erst bei weiterer Abnahme auch ein Sinken der bakteriziden Fähigkeiten eintritt (Löwit [53]). Man muss also in dieser Richtung in seinen Schlüssen vorsichtig sein.

Verhalten der Normal-Agglutinine bei der Therapie des Blutverlustes.

1. *Bei Kochsalzeinspritzung.*

Allgemeines über die biologische Eigenschaft des Kochsalzes.

Es fragt sich nun, wie sich die normalen Agglutinine bei der Therapie des akuten Blutverlustes verhalten. Als solche kommt in erster Linie die Kochsalzinfusion in Betracht, da die Bluttransfusion wegen ihrer Gefahren von chirurgischer Seite ganz verlassen ist. Dass dieselbe bei perniziöser Anämie und anderen derartigen Zuständen noch angewandt und in neuerer Zeit wieder mehr empfohlen wird, ist bei unseren Betrachtungen belanglos.

Der Chirurge wendet die Kochsalzinfusion an, weil dadurch nach schwerem Blutverlust die Gefässe wieder besser gefüllt werden, der Puls kräftiger und voller, der Blutdruck erhöht wird, und weil sich an Körperwärme und Respiration vorteilhafte Veränderungen geltend machen. Ferner wird die Kochsalzlösung bei Vergiftungen aller Art, wie Anilin, Leuchtgas, Chloroform mit gutem Erfolg gebraucht; auch die Anwendung von Salzlösungen zur Behandlung der Eklampsie, wie sie besonders in Frankreich üblich ist, muss hierher gerechnet werden. Es lag nun nahe, auch einmal den Einfluss der Kochsalzlösungen auf bakterielle Infektionen und Intoxikationen zu studieren, umsomehr, als man in den letzten Jahren häufig Gelegenheit hatte, zu beobachten, dass die Salze eine wesentliche Rolle bei den biologischen Reaktionen in vitro spielen.

So ist schon lange bekannt, dass stärkerer Salzzusatz zu den Nährböden das Wachstum der Bakterien hemmt oder verändert (Peju et Ragat [66], Hata [30]). Schon Buchner gibt ferner an, dass die bakterizide Alexinwirkung des Normalserum durch Dialyse aufgehoben und durch nachträglichen Salzzusatz wieder hervorgerufen wird. Besonders ist aber die Bedeutung der Salze für die Agglutination durch einige eingehende Arbeiten der neuesten Zeit gewürdigt worden. So hat Levi della Vida (50) bei stärkerer Salzkonzentration ohne Serum eine Art Selbstagglutination beobachtet, die bei Untersuchungen oft störend wirkt und Trevisan (85) geht sogar so weit, zu glauben, dass die normale Agglutination lediglich auf Kochsalzwirkung beruhe. Ohne die Gegenwart von Salzen tritt nach den Arbeiten von Altobelli und Memmo (1), Joos (35) und Friedberger (89) überhaupt keine Agglutination ein. Wie diese Salzwirkung zu erklären ist, ist allerdings noch nicht entschieden. Es ist nicht meine Aufgabe, auf die verschiedenen Hypothesen, ob es z. B. ein chemischer Vorgang ist oder nicht, hier näher einzugehen; ich verweise deshalb auf die unten angeführte Literatur.

Wichtiger noch als diese Untersuchungen in vitro sind die, welche an Tier und Mensch angestellt worden sind, um die Wirkung der Salzlösungen auf Infektion zu studieren. Man versuchte von chirurgischer Seite (Eichel [16], Tavel [83]) durch Auswaschung oder Dauerberieselung der Gedärme mit Kochsalzlösung Peritonitis und Verwachsungen des Bauchfells günstig zu beeinflussen; so viel ich aus der Literatur sehe, nicht ohne Erfolg. Weniger gut war derselbe bei den Experimenten von Ercklentz (19), der durch Kochsalzinjektionen eine Infektion mit Micrococcus pyogenes aureus bessern wollte.

Eigentümlich ist es, dass über diese Fragen bisher nur sehr wenig experimentelle Arbeiten vorliegen, obgleich die Bedeutung der mineralischen Stoffe im Tierkörper durchaus anerkannt wird, und man annimmt, dass ihr wechseln-

der Bestand einen jener Faktoren bildet, welcher die Höhe der Widerstandsfähigkeit mitbestimmt (Brunton und Bokenham [8]). Die Resultate der bisherigenUntersuchungen sind die, dass einerseits stärker konzentrierte Salzlösungen auch die Giftigkeit der Toxine erhöhen, wobei noch nicht bekannt ist, ob die Salze nun wirklich in stärkerer Konzentration in die Blutbahn treten oder nur als Reiz wirken (Charrin et Levaditi [11]). Bei isotonischen Salzlösungen findet man:

1. Eine Erhöhung der bakteriziden Substanzen im Serum; diese ist einmal dadurch nachgewiesen worden, dass schon eine halbe Stunde nach der Salzzufuhr die Bakterienzahl im Blute abgenommen hatte und ferner dadurch, dass eine erhöhte Bakterienmenge zur Infektion nötig ist. (Di Giovine [24], Jsaeff [32]).
2. Wenn man Bakterien zusammen mit Kochsalz einem Tier injiziert, so bekommt man einen höheren Agglutinationswert, als wenn man Bakterien allein einspritzt (Levaditi [49], Trevisan [85]).

Es fragt sich nun, ob auch die normalen Agglutinine durch Kochsalzinjektion eine Steigerung erfahren. Das ist, wie ich zeigen werde, in der Tat der Fall. Ich nahm, wie ich schon oben einmal ausführte, die Kochsalzinjektionen zuerst deshalb vor, um festzustellen, ob die Hydrämie einen deutlichen Einfluss auf die N. A. habe. Ueber das Resultat musste ich einigermassen erstaunt sein. Die Hydrämie war bei dem 2800 g schweren Kaninchen, dem ich 15 g Blut entnommen hatte, zwar recht deutlich. Es sank die Zahl der roten Blutkörperchen rasch stufenweise bis zum 6. Tage von 4 500 000 bis auf 2 975 000; die Hämoglobinbestimmung ergab 70 bezw. 50, während die Zahl der Leukocyten von 6750 auf 8500 stieg. Der Agglutinationstitre zeigte aber keine Abnahme, sondern eine Zunahme, wie folgende Tabelle zeigt.

Kaninchen No. V, 20 g Blut entnommen, einmal 20 ccm Na Cl.

	Coli	Typhus	Dysenterie	Cholera
Vor der Blutentnahme 25. August	1 : 20	1 : 20	1 : 30	1 : 2,5
Nach der Blutentnahme 26. August	1 : 40	1 : 20	1 : 40	1 : 8

Zur Technik möchte ich bemerken, dass ich zuerst den Tieren täglich zweimal 20 ccm subkutan einspritzte. Wie spätere Versuche zeigten, genügt es aber, um deutliche Hydrämie hervorzurufen, wenn man einmal täglich injiziert; 24 Stunden lang bleibt die Zahl der roten Blutkörperchen niedrig.

Ich stellte nun Kontrollversuche in der Art an, dass ich gleichzeitig drei etwa gleich grossen und gleich alterigen Tieren dieselbe Menge Blut entnahm. Dem einen spritzte ich Kochsalz ein und gab ihm Wasser nach Bedarf zu trinken. Das zweite Kaninchen wurde unter gewöhnlichen Bedingungen gehalten, bekam also kein Kochsalz und konnte trinken, so viel es wollte. Das dritte schliesslich bekam ebenfalls kein Kochsalz, musste aber dursten. Ich fand dann, dass am zweiten Tage das Kaninchen, welches unter den gewöhnlichen Bedingungen gehalten wurde, die übliche Blutverdünnung und Abnahme des Agglutinationstitre zeigte, bei dem durstenden Tiere waren erhöhte Blutzahlen, aber gesunkener Agglutinationswert festzustellen, während das mit Kochsalz gespritzte Tier niedrige Erythrocytenzahl, aber normale oder übernormale Agglutinationshöhe hatte. Ich wiederholte die Versuche noch mehrere Male, immer mit demselben Erfolg. Folgende Tabellen mögen als Beispiel dienen:

Kaninchen XII.

Blutentnahme 15 g.

	Zahl der Blutkörperchen		Hb.	Agglutination			
	rote	weisse		Coli	Typhus	Dysenterie	Cholera
Vor der Blutentnahme am 13. Oktober .	4 225 000	5000	70	1 : 50	1 : 12	1 : 17	1 : 1
Nach der Blutentnahme am 15. Oktober .	3 725 000	5000	70	1 : 17	1 : 5	1 : 4	0

Kaninchen VIII.

Blutentnahme 15 g. NaCl täglich 30 ccm.

	Zahl der Blutkörperchen		Hd.	Agglutination			
	rote	weisse		Coli	Typhus	Dysenterie	Cholera
Vor der Blutentnahme am 13. Oktober .	4 500 000	6750	70	1 : 12	1 : 50	1 : 70	1 : 4
Nach der Blutentnahme am 15. Oktober .	3 575 000	9250	60	1 : 12	1 : 40	1 : 100	1 : 4

Kaninchen IX.

Blutentnahme 15 g. Durstet.

	Zahl der Blutkörperchen		Hb.	Agglutination			
	rote	weisse		Coli	Typhus	Dysenterie	Cholera
Vor der Blutentnahme am 13. Oktober .	3 625 000	3000	60	1 : 25	1 : 75	1 : 100	1 : 4
Nach der Blutentnahme am 15. Oktober .	3 300 000	2500	65	1 : 16	1 : 50	1 : 50	1 : 2

Um noch einen weiteren Beweis zu erbringen, dass an dieser Steigerung der normalen Agglutinine lediglich das Kochsalz schuld sei, suchte ich den Reiz, der durch den Blutverlust auf die Bildung der Agglutinine ausgeübt wird, zu umgehen. Ich nahm zu diesem Zwecke einem Kaninchen, dem ich schon zweimal geringe Mengen Blut in so grossen Abständen entnommen hatte, dass der Agglutinationstitre nahezu konstant geblieben war, wieder nach einer drei Wochen langen Pause Blut. Vorher spritzte ich jedoch das Tier 7 Tage lang mit 30 ccm Kochsalzlösung pro die. Ich fand dann auch in diesem Falle eine deutliche Steigerung der normalen Agglutinine. Wiederholungen des Versuchs ergaben die gleichen Resultate.

Bei den soeben beschriebenen Versuchen war die Blutentziehung meist gering, 0,1—0,3 Prozent des Körpergewichts. Ich musste deshalb noch sehen, ob auch bei grossen Blutverlusten sich Aehnliches feststellen liesse. Ich nahm die Untersuchung ganz entsprechend der soeben beschriebenen vor, entzog den Kaninchen 1—2 Prozent ihres Körpergewichts an Blut und spritzte ihnen Kochsalz ein. Ich fand dann, dass auch in diesem Falle in Folge der Kochsalzinjektion niemals ein Sinken der normalen Agglutinine festzustellen war, sondern dass dieselben normale oder übernormale Werte zeigten. Dass die Steigerung der N. A. in irgend welchem relativem Verhältnis zur Grösse des Blutverlustes stand, konnte ich nicht bemerken. Es schien in diesem Falle ganz gleichgiltig zu sein, ob viel oder wenig Blut entnommen wurde.

Für die praktische Verwertung ist es wichtig, festzustellen, wie lange nach der Einspritzung diese günstige Wirkung noch dauert. Die Blutverdünnung nach Kochsalzeinspritzung hält bekanntlich nicht lange an; schon am zweiten Tage nach Aussetzen der Injektion waren bei einem Tier, dem ich vorher kein Blut entnommen hatte, die Zahlen für rote Blutkörperchen und Hämoglobin wieder normal. Ich entnahm nun sowohl den Kaninchen, deren Tabellen oben

angeführt sind, als auch anderen noch einmal in Abständen Blut, ohne ihnen wieder Kochsalz zu geben, und fand dann, dass der hohe Titre, der durch die Kochsalzeinspritzungen erreicht war, nicht absank, sondern sich bis 12 Tage lang — länger habe ich nicht gewartet — erhielt, ja einmal sogar sich noch bedeutend steigerte.

Ich hatte bei meinen Versuchen immer mit recht grossen Mengen Kochsalz gearbeitet, meist 20—30 g pro die; deshalb versuchte ich zum Schluss, wie sich der Körper einer einmaligen geringen Kochsalzinjektion gegenüber verhalten würde. Ich gab nach einem Blutverlust von 15 g einem Tier einmal 15 ccm NaCl subkutan und entnahm ihm am zweiten Tage — 60 Stunden — wieder Blut. Es war dann der Titre für bact. coli und dysenteriae ein wenig gesunken, der für Cholera war gleich geblieben, der für Typhus beträchtlich gestiegen. Man kann also auch wohl in diesem Falle sagen, dass sich das Tier günstiger stand, als wenn es kein Kochsalz bekommen hätte, wenn auch, wie aus den Versuchen hervorgeht, grössere Kochsalzinjektionen noch vorteilhafter sind.

Die soeben geschilderten Verhältnisse haben eine gewisse praktische Bedeutung; denn wenn auch die Agglutination als solche, wie schon eingangs erwähnt, nicht viel zur Immunität beiträgt, so ist sie doch ein wertvoller Indikator dafür, wie es um die normalen Schutzstoffe des Körpers steht. Da nun, wie oben gesagt, von anderer Seite festgestellt worden ist, dass die normale bakterizide Kraft des Serum durch Salzinjektion gehoben wird und da also die normale Agglutinationsfähigkeit gleichfalls gesteigert wird, kann man es wohl als experimentell begründet ansehen, wenn man dem durch Blutverlust geschwächten und der Infektion leichter zugänglichen Organismus durch Kochsalzinjektion einen höheren, natürlichen, nicht spezi-

fischen Schutz gegen Infektion aller Art gewähren will. Es wäre das also eine weitere Indikation zur Anwendung der Kochsalzlösung nach akutem Blutverlust.

2. Bei Einspritzung von homologem Serum.

In früherer Zeit stand der Kochsalzinjektion die Bluttransfusion als wirksamster Konkurrent in der Behandlung der akuten posthämorrhagischen Anämie gegenüber. Bei der intravenösen Transfusion war es immer die Gefahr der Embolie, die das Verfahren unbeliebt machte. Ein Fortschritt war es, als v. Ziemssen (88) die subkutane Blutinjektion empfahl, die nicht zu Fiebersteigerung führen sollte, und auch keine Embolie verursachen konnte. Nur sehr schmerzhaft war diese Massnahme, so dass Narkose dabei nötig wurde; und sehr ideal muss der Erfolg wohl auch nicht gewesen sein, denn die Kochsalzinjektion schlug auch diese Methode gänzlich aus dem Felde. Jetzt werden ja allerdings wieder Stimmen laut, die die Bluttransfusion, besonders für perniciöse Anämie und dergleichen Zustände, mehr empfehlen. Bei der Behandlung des akuten Blutverlustes aber wird sie wohl kaum mehr die Kochsalzinjektion verdrängen, ebenso wenig wie das die von manchen Seiten empfohlene Serumeinspritzung wird tun können. (cf. Lexer [51]). Denn obgleich ja die Reaktion bei Injektion von normalem Serum derselben Tierart denkbar gering ausfallen sollte (Rumo [77]), so hatte man doch dabei Zufälle, wie Temperatursteigerung, ja Schüttelfröste, welche die Behandlung unbeliebt machten. Die Hoffnung, auf diese Art eine praktisch verwendbare Methode zur Heilung der akuten Anämie zu finden, ist also recht gering; wenn ich trotzdem derartige Versuche anstellte, so geschah es aus Interesse, wie sich die normalen Agglutinine bei Einspritzung einer dem Körper so innig verwandten Substanz verhalten würden.

Ich wählte die subkutane Injektion, hauptsächlich weil ich Kochsalz auch so einverleibt hatte. Gefahren würde

wohl auch die intravenöse Injektion bei Kaninchen nicht bieten, da bei diesen Tieren Isoagglutinationen nicht vorkommen. (Kraus und Ludwig [43]). Ich bekam nur ein einziges Mal eine leichte Temperatursteigerung nach der Einspritzung — 39° in ano —. Nun habe ich aber solche Temperaturen wiederholt bei ganz normalen Tieren beobachtet, so dass man offenbar beim Kaninchen aus solchen Schwankungen keine bindenden Schlüsse ziehen kann. Der subjektive Eindruck, den ich hatte, dass nämlich die mit Serum gespritzten Tiere weniger munter waren als die anderen, ist zwar nicht beweisend, soll aber nicht unerwähnt bleiben.

Wurde nun einem Kaninchen nach Blutentziehung eine einmalige kleine Dosis Serum injiziert — ca. 10 ccm —, so trat genau so, wie ohne Injektion, eine starke Abschwächung des Agglutinationstitre nach 48 Stunden ein. Dies war, wie oben ausgeführt wurde, bei Kochsalzeinspritzung nicht der Fall. Wurde fortgesetzt 3 Tage lang jeden Tag 10 ccm Serum injiziert, so hielt sich der Titre auf der ursprünglichen Höhe, ja er stieg noch etwas an, wie folgende Tabelle zeigen soll, aus der man zugleich sieht, dass die Zahl der roten Blutkörperchen erheblich sank, trotzdem die Blutentziehung nicht gross war.

Kaninchen XIX.

10 g Blut entzogen. 3 × 10 ccm norm. Serum.

	Zahl der Blutkörperchen		Hb.	Agglutination			
	rote	weisse		Coli	Typhus	Dysenterie	Cholera
Vor der Blutentnahme . . .	4300000	7500	70	1 : 16	1 : 16	1 : 20	1 : 6
Nach der Blutentnahme 1. Tag	3550000	4500	60				
Nach der Blutentnahme 2. Tag	2800000	5000	60	1 : 16	1 : 16	1 : 25	1 : 6

Um nun einen genauen Vergleich über die Vorteile der Kochsalz- und Seruminjektion zu erhalten, entnahm ich zwei fast gleich grossen und gleich alten Kaninchen je 20 g Blut aus der vena femoralis und injizierte dem einen wiederholt Kochsalz, dem anderen dieselbe Menge Serum, stets zur gleichen Zeit. Es waren im ganzen 45 ccm jeder Flüssigkeit auf drei Tage verteilt. Dabei fand ich folgendes:

Kaninchen XXII
bekommt Serum.

	Zahl der Blutkörperchen		Hb.	Agglutination			
	rot	weisse		Coli	Typhus	Dysenterie	Cholera
Vor der Blutentnahme . . .	5 275 000	4 000	70	1 : 25	1 : 12	1 : 100	1 : 6
Nach der Blutentnahme . . .	3 075 000	11 000	60	1 : 16	1 : 25	1 : 17	1 : 6

Kaninchen XXIII
bekommt Kochsalz.

	Zahl der Blutkörperchen		Hb.	Agglutination			
	rote	weisse		Coli	Typhus	Dysenterie	Cholera
Vor der Blutentnahme . . .	4 775 000	4 000	70	1 : 25	1 : 17	1 : 50	1 : 6
Nach der Blutentnahme . . .	2 975 000	10 000	50—60	1 : 25	1 : 25	1 : 17	1 : 6

Man findet also bei beiden Tieren eine Abnahme des Titre für Dysenterie und eine Steigerung für Typhus. Bei Coli und Cholera ist der Agglutinationswert bei dem Tier, das Kochsalz bekommen hat, gleich geblieben, bei

dem mit Serum gespritzten Kaninchen ist er für bact. coli gesunken. Man kann nach alledem sagen, dass durch subkutane Seruminjektion jedenfalls kein höherer Reiz auf die Bildung der Agglutinine ausgeübt wird, als dies durch Kochsalz geschieht; eher ist das Umgekehrte der Fall. Es liegt also kein Grund vor, die wegen dabei beobachteter Temperatursteigerung und Schmerzhaftigkeit verlassene Serumeinspritzung bei akuter posthämorrhagischer Anämie nun deshalb zu empfehlen, weil sich dadurch die natürlichen Schutzkräfte des Körpers vermehrten; denn das ist nach unseren heutigen Kenntnissen nicht der Fall.

Zusammenfassung.

Fasse ich zum Schluss meine Arbeit zusammen, so habe ich zunächst die angewandte Technik — mikroskopische Beobachtung — genau beschrieben und im einzelnen begründet. Die grossen Schwankungen in der Agglutinationshöhe bei den verschiedenen Kaninchen scheinen individuelle Eigentümlichkeit zu sein; vom Alter waren sie wenig abhängig. Auffallend war die Uebereinstimmung im Titre, die sich noch bei 4 Monate alten Tieren desselben Wurfes fand. Nach Blutverlust nimmt der Agglutinationswert ab, und zwar ist diese Abnahme besonders deutlich von 48 Stunden nach der Blutentziehung bis ungefähr zum 4. Tage. Später tritt sogar Ueberproduktion der N. A. ein. Um das Verhältnis der Hydrämie zu diesem Sinken der N. A. zu studieren, wurden Blutzählungen vorgenommen, wobei die Kaninchen unter den verschiedensten Versuchsbedingungen gehalten wurden. Dabei fand ich, dass die Hydrämie nicht als die einzige Ursache für das Sinken des N. A. nach Blutverlust anzusprechen ist. Die Zahl der Leukocyten scheint in keiner Beziehung zu den N. A. zu stehen.

Bei der Kochsalzinjektion als Therapie des Blutverlustes — die einschlägigen Arbeiten wurden kurz besprochen — findet man eine Steigerung der N. A.. bei starker Hydrämie. Durch Kochsalzeinspritzung können bei

Tieren auch ohne Blutverlust die N. A. erhöht werden. Die Grösse der Blutentziehung spielt in diesem Falle keine wesentliche Rolle, jedoch wirken reichliche Kochsalzeinspritzungen günstiger als geringe. Die subkutane Injektion von normalem Kaninchenserum bewirkte auch eine Steigerung der N. A. Doch ist dieselbe geringer als bei Kochsalz, ausserdem sind bei Serumeinspritzungen Temperatursteigerungen und dergleichen beobachtet worden.

Die praktische Bedeutung dieser Resultate ist darin begründet, dass die N. A., wie ich in der Einleitung ausgeführt habe, ein Indikator dafür sind, wie es um die normalen Schutzkräfte des Organismus steht.

Zum Schluss erlaube ich mir, auch an dieser Stelle Herrn Geh. Hofrat Prof. Dr. Knauff für das rege Interesse, welches er meiner Arbeit entgegengebracht hat, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Altobelli und Memmo: Ueber die Erscheinung der Agglutination Centralbl. f. Bact. Orig. XXXI.
2. Ballner und Sagasser: Ueber die Bildung von homologen und heterologen Agglutininen im Tierkörper. Arch. f. Hyg. LI, S. 245.
3. Bail: Versuche über Typhusagglutinine und Präcipitine. Arch. f. Hyg. XLII.
4. Bordet: Le mécanisme de l'Agglutination. Ann. de l'inst. Pasteur. 1899.
5. Bordet: Ann. de l'inst. Pasteur, 1895/96.
6. Braun: Ueber die Agglutination von Choleravibrionen durch normales Rinderserum. Arch. f. Hyg. LXVIII. 2. Heft, S. 120.
7. v. Burkhardt: Der Einfluss der Kochsalzinfusion auf die Chloroformwirkung während und nach der Narkose. v. Langenb. Arch. LXXXII. cit. nach Centralbl. f. Chir.
8. Brunton and Bokenham: Brit. Med. Journ. 1891, cit. nach Centralbl. f. Bakt. XI, S. 455.
9. Bürgi: Ueber Bakterienagglutinine durch normale Sera. Arch. f. Hyg. LXII. S. 239 ff.
10. Castellani: Ueber das Verhältnis der Agglutinine zu den Schutzkörpern. Zeitschr. f. Hyg. XXXVII, S. 381.
11. Charrin et Levaditi: Compt. rend. de la Soc. de Biologie. 1899.
12. Czaplewski: Bluttropfenröhrchen zur Erleichterung der Gruber-Vidal'schen Reaktion. Münch. Med. Wochenschr., 1906, S. 508.
13. Danysz: Quelques expérience sur l'action des alexines. Compt. rend. de Soc. de Biologie. 1899.
14. Dieudonné: Steigerung der Agglutininbildung durch nicht spezifische Stoffe. Med. Klinik. 1906.
15. Dieudonné: Schutzimpfung und Serumtherapie. 1908. S. 63 f.

16. Eichel: Ueber intraperitoneale Kochsalzinfusion. v. Langenb. Arch. 1899, cit. nach Centralbl. f. Chir.
17. Eisenberg und Volk: Untersuchungen über die Agglutination. Zeitschr. f. Hyg. XL.
18. Eisenberg: Ueber den Mechanismus der Agglutination. Zentralbl. f. Bakt. IXL.
19. Ercklentz: Experimentelle und klin. Untersuchungen über die Leistungen der Kochsalzinfusion. Centralbl. f. Chir. 1903.
20. Fodor: Neuere Untersuchungen über die bakterientötende Wirkung des Blutes und über Immunisation. Centralbl. f. Bakt. VII. S. 753.
21. Fränkel und Otto: Exper. Beiträge zur Lehre von der Agglutinationswirkung des Typhusserum. Münch. Med. Wochenschr. 1897.
22. Fränkel, C.: Immunisierungsversuche bei Diphtherie. Berl. klin. Wochenschr. 1890. S. 1133.
23. Gaehtgens: Beitrag zur Agglutinationstechnik. Münch. Med. Wochenschr. 1906.
24. Di Giovine: Centralbl. f. Bakt. Ref. XL. S. 597.
25. Goldberg: Die Agglutinationsreaktion bei Infektionen verschiedenen Grades. Centralbl. f. Bakt. XXX.
26. Gordon: Beiträge zur Kochsalzinfusion bei Vergiftungen. Deutsche Med. Wochenschr. 1894.
27. Grawitz: Klinische Pathol. des Blutes. Leipzig. 1906. S. 221 ff.
28. Gruber: Verhandlungen des XIV. Kongr. f. innere Med. Wiesbaden 1896.
29. Hahn: Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit durch Erzeugung von Hyper-Leucocytose. Arch. f. Hyg. XXVIII.
30. Hata: Ueber die durch bestimmte anorganische Salze verursachte Degenerationsformen bestimmter Bakterienarten. Centralbl. f. Bakt. XLVI. S. 289.
31. Hühnerfauth: Virchow's Arch. Bd. LXXVI. S. 310 ff.
32. Isaeff: Untersuchungen über die künstliche Immunität gegen Cholera. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XVI.
33. Jatta: Experimentelle Untersuchungen über die Agglutination des Typhusbazillus und der Mikroorganismen der Coligruppe. Zeitschr. f. Hyg. XXXIII.
34. Joos: Untersuchungen über die verschiedenen Agglutinine des Typhusserum. Centralbl. f. Bakt. Bd. XXXIII. S. 762.
35. Joos: Untersuchungen über den Mechanismus der Agglutination. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXVI.
36. Jürgens: Beobachtungen über die Vidal'sche Reaktion und die Mitagglutination der Typhoidbazillen. Zeitschr. f. Hyg. XLIII.

37. Jurewitsch: Ueber den ererbten und intrauterinen Uebergang der agglutinierenden Eigenschaften des Blutes und die Bildung der Agglutinine im Körper der Embryonen. Centralbl. f. Bakt. XXXIII, S. 76.
38. Kafka: Ueber die praktische Leistungsfähigkeit verschiedener Methoden der Agglutinationstechnik. Centralbl. f. Bakt. XL.
39. Kolle und Otto: Zur Differenzierung der Staphylokokken. Zeitschr. f. Hyg. XLI.
40 Kolle und Pfeiffer: Centralbl. f. Bakt. XX, No. 4, 5.
41. Konrich: Ueber den Einfluss von Wärme und Zeit auf den Ablauf der Agglutination. Zentralbl. f. Bakt. XLVIII. S. 92.
42. Kraus und Löw: Ueber Agglutination. Wiener Klin. Wochenschrift. 1C. S. 95.
43. Kraus und Ludwig: Wiener Klin. Wochenschr. 1902. S. 382.
44. Kronecker: Kritisches und Experimentelles über lebensrettende Infusionen von Kochsalz bei Hunden. Korresp.-Bl. für Schweizer Aerzte, 1886.
45. Küttner: Zur Frage des künstlichen Blutersatzes. Centralbl. f. Chir. 1907.
46. Landsteiner und Reich: Ueber Unterschiede zwischen normalen und durch Immunisierung entstandenen Stoffen des Blutserums. Centralbl. f. Bakt. XXXIX.
47. Lehmann und Neumann: Atlas und Grundriss der Bakteriologie. 4. Aufl., München 1907. S. 123 ff.
48. Leichtenstern: Ueber intravenöse Kochsalzinfusion bei Verblutungen. Samml. klin. Vorträge N. F. No. XXV, cit. nach Centralbl. f. Chir.
49. Levaditi: Compt. rend. hebd. des S. et M. de la Soc. de Biologie, 1899.
50. Levi della Vida: Centralbl. f. Bakt. Ref. XXXIX. S. 690.
51. Lexer: Lehrbuch der allg. Chirurgie. 1906.
52. Lingelsheim: Ueber die Bedeutung der Salze für die bakterizide Wirkung des Serum. Zeitschr. f. Hyg. XXXVII.
53. Löwit und Schwarz: Ueber Bakterizidile und Agglutination im Normalblute. Zeitschr. f. Heilk. 1903.
54. Macini: Clinica chir. 1898. cit. nach Centralbl. f. Chir.
55. Mamlok Léontine: Beiträge zur Frage der Normalagglutination. Arch. f. Hyg. LXVIII. 2. Heft.
56. Martin: Isoagglutination beim Menschen etc. Centralbl. f. Bakt. XXXIX.
57. Mertens: Zur Immunitätsfrage. Dtsch. Med. Wochenschr. 1901.
58. Mikulicz: Ueber die Bedeutung der Bluttransfusion und Kochsalzinfusion bei akuter Anaemie. Wiener Klinik, 1884. cit. nach Centralbl. f. Chir.

59. Müller: Zur Theorie der natürlichen antibakteriellen Immunität. Centralbl. f. Bakt. XXXIV.
60. Müller: Ueber den Einfluss künstlicher Stoffwechselalteration auf die Produktion der Antikörper. Arch. f. Hyg. Bd. LI.
61. Müller, G.: Ueber Agglutinine normaler Tiersera. Inaug. Diss. Bern. 1901.
62. Münchmeyer: Ueber den Wert der subcutanen Kochsalzinfusion zur Behandlung schwerer Anaemie. Arch. f. Gynäk. XXXIV.
63. Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1908. S. 227 ff.
64. Nicolle et Trenell: Recherches sur le phénomène de l'agglutination. Ann. de l'inst. Pasteur, 1902.
65. Paltauf: Die Agglutination in Kolle-Wassermann, Bd. IV.
66. Peju et Ragat: Variation morph. et biol. des bact. dans les milieux salées. Journ. de biol. et pathol. génér. T. VIII, S. 868, cit. nach Centralbl. f. Bakt. Ref. XXXIX, S. 266.
67. Pfaundler: Ueber Gruppenagglutination und über das Verhalten des bacterium coli bei Typhusinfektion. Münch. Med. Wochenschr. 1899.
68. Pick: Im Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung von Levaditi, S. 542.
69. Porcile: Beitrag zur differentialdiagnostischen Untersuchung der Typhus- und typhusähnlichen Bakt. mit Hilfe der Agglut. Zeitschr. f. Hyg. Bd. L.
70. Posselt und Sagasser: Ueber Beeinflussung der Aggl. durch spez. Absorption. Wiener klin. Wochenschr. 1903.
71. Pregaldino: Subkutane Injektionen von Kochsalz gegen grosse Blutverluste. Centralbl. f. Chir. 1889.
72. Rein: Ueber Infusion von Kochsalz bei Herzlähmung infolge von Chloroformeinatmung. Centralbl. f. Chir. 1895.
73. Rissling: Beiträge zur Biologie normaler Tiersera. Centralbl. f. Bakt. XLIV.
74. Rothberger: Ueber die Regeneration der Agglutinine nach Blutverlusten. Centralbl. f. Bakt. XLI. S. 469.
75. Roux et Vaillard: Contribution à l'étude du tétanus. Ann. de l'inst. Pasteur, 1893.
76 Roux: Sur les sérums antitoxiques. Ann. de l'inst. Pasteur, 1894.
77. Rummo: Ueber die Giftigkeit des Blutserums bei Menschen und Tieren im normalen Zustande und bei Infektionskrankheiten. Wiener Klin. Wochenschr. 1891.
78. Salomonsen et Madsen: Recherches sur la marche de l'immunisation active contre la diphthérie. Ann. de l'inst. Pasteur, 1899.

79. Scheller: Experimentelle Beiträge zur Theorie der Agglut. Centralbl. f. Bakt. XXXVI. S. 427.
79a. Schramm: Ueber den Wert der Kochsalzinfusion. Centralbl. f. Chir. 1886.
80. Stäubli: Ueber die Bildung der Typhusagglutinine und deren Uebergang von der Mutter auf die Descendenten. Centralbl. f. Bakt. XXXVI.
81. Stern: Ueber Fehlerquelle der Serodagnostik. Berl. Klin. Wochenschr. 1897.
82. Strubell: Der Aderlass. Berlin 1905, S. 87 ff.
83. Tavel: La solution salée sodique en chir. cit. nach Centralbl. f. Chir.
84. Thomson: Ueber intravenöse Kochsalzinfusionen bei akuten Anaemien. Deutsche Med. Wochenschr. 1891.
85. Trevisan: Sulla funzione del cloruro di sodio etc. Ann. d'igiene sperin. 1907. cit. nach Centralbl. f. Bakt. XLI. S. 523.
86. Wassermann: Ueber Agglutinine und Präzipitine. Zeitschr. f. Hyg. XLII, S. 276.
87. Westphalen: Zur subkutanen Blutinjektion nach der von Ziemssen'schen Methode. Centralbl. f. Chir. 1890.
88. v. Ziemssen: Ueber subkutane Blutinekiton, Salzwasserinfusion und intravenöse Transfusion. Klin. Vortäge. 1887, cit. nach Centralbl. f. Chir.
89. Friedberger: Ueber die Bedeutung anorganischer Salze und einiger organischer kristalloider Substanzen für die Agglutination der Bakterien. Centralbl. f. Bakt. XXX, S. 330 und XXXI, S. 109.

Ich Franz Rost, evangelisch, Sohn des Reg.- u. Geh. Medizinalrats Dr. Paul Rost zu Rudolstadt und seiner Frau Clara geb. Beyme, bin am 28. Mai 1884 zu Naumburg a. S. geboren. Ich besuchte die Gymnasien zu Rossleben und Rudolstadt, wo ich Ostern 1903 mein Abiturientenexamen bestand, um darauf bis Herbst 1905 in Tübingen zu studieren. Nach bestandenem Physikum studierte ich W.S. 1905—06 in Leipzig, S.S. 1906 in Königsberg, W.S. 1906—07 in Strassburg. Von S.S. 1907 bis W.S. 1907—08 in Heidelberg. Im Sommer 1908 bestand ich die ärztliche Staatsprüfung und bin seit dem 1. Juli 1908 als Assistent am hygienischen Institut der Universität Heidelberg tätig.